

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
14 décembre 2000 (14.12.2000)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 00/75665 A1

(51) Classification internationale des brevets⁷:
G01N 33/569, C07K 14/18, A61K 39/12, 48/00, 39/395

(74) Mandataire: CABINET ORES; 6, avenue de Messine,
F-75008 Paris (FR).

(21) Numéro de la demande internationale:
PCT/FR00/01620

(81) États désignés (*national*): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(22) Date de dépôt international: 9 juin 2000 (09.06.2000)

(25) Langue de dépôt: français

(26) Langue de publication: français

(30) Données relatives à la priorité:
99/07290 9 juin 1999 (09.06.1999) FR
99/07361 10 juin 1999 (10.06.1999) FR

(84) États désignés (*régional*): brevet ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), brevet eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Déposant (*pour tous les États désignés sauf US*): INSTITUT PASTEUR [FR/FR]; 28, rue du Docteur Roux, F-75724 Paris Cedex 15 (FR).

Publiée:

- Avec rapport de recherche internationale.
- Avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si des modifications sont reçues.
- Avec une (des) indication(s) relative(s) à du matériel biologique déposé, fournie(s) selon la règle 13bis, séparément, et non avec la description.

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (*pour US seulement*): FLAMAND, Marie [FR/FR]; 20, rue Philibert-Lucot, F-75013 Paris (FR). MEGRET, Françoise [FR/FR]; 14, rue Fantin Latour, F-75016 Paris (FR). ALCON, Sophie [FR/FR]; 35, allée Montpensier, F-93190 Livry-Gargan (FR). TALARMIN, Antoine [FR/FR]; Institut Pasteur, 28, rue du Docteur Roux, F-75724 Paris Cedex 15 (FR). DESPRES, Philippe [FR/FR]; 18, place de la Liberté, F-92250 Garenne-Colombes (FR). DEUBEL, Vincent [FR/FR]; 29, boulevard du Lycée, F-92170 Vanves (FR).

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abréviations, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de la Gazette du PCT.

(54) Title: EARLY DETECTION OF FLAVIVIRUSES USING THE NS1 GLYCOPROTEIN

(54) Titre: DETECTION PRECOCE DES FLAVIVIRUS EN UTILISANT LA GLYCOPROTEINE NS1

(57) Abstract: The invention concerns a method for early detection of a flavivirus-induced infection, comprising the detection of the flavivirus non-structural glycoprotein NS1 in a biological sample during the clinical phase of the infection, by an immunological method using at least two identical or different antibodies, the first antibody consisting of polyclonal or monoclonal antibodies pre-selected for their high affinity for said NS1 protein hexameric in shape.

(57) Abrégé: Méthode de détection précoce d'une infection flavivirale, comprenant la détection de la glycoprotéine non-structurale NS1 d'un flavivirus dans un échantillon biologique, pendant la phase clinique de l'infection, par une méthode immunologique mettant en oeuvre au moins deux anticorps identiques ou différents, le premier anticorps étant constitué par des anticorps polyclonaux ou monoclonaux préalablement sélectionnés pour leur affinité élevée pour ladite protéine NS1 de forme hexamérique.

WO 00/75665 A1

Translation

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

91980839

Applicant's or agent's file reference BLOjpp226/78	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/FR00/01620	International filing date (day/month/year) 09 June 2000 (09.06.00)	Priority date (day/month/year) 09 June 1999 (09.06.99)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC G01N 33/569, C07K 14/18, A61K 39/12, 48/00, 39/395		
Applicant INSTITUT PASTEUR		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.

2. This REPORT consists of a total of 4 sheets, including this cover sheet.

☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).

These annexes consist of a total of _____ sheets.

3. This report contains indications relating to the following items:

- I ☒ Basis of the report
- II ☐ Priority
- III ☐ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- IV ☐ Lack of unity of invention
- V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- VI ☐ Certain documents cited
- VII ☐ Certain defects in the international application
- VIII ☐ Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 29 December 2000 (29.12.00)	Date of completion of this report 28 June 2001 (28.06.2001)
Name and mailing address of the IPEA/EP	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/FR00/01620

I. Basis of the report

1. This report has been drawn on the basis of (Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to the report since they do not contain amendments.):

- ☐ the international application as originally filed.
- ☒ the description, pages 1-27, as originally filed,
 pages _____, filed with the demand,
 pages _____, filed with the letter of _____,
 pages _____, filed with the letter of _____.
- ☒ the claims, Nos. 1-20, as originally filed,
 Nos. _____, as amended under Article 19,
 Nos. _____, filed with the demand,
 Nos. _____, filed with the letter of _____,
 Nos. _____, filed with the letter of _____.
- ☒ the drawings, sheets/fig 1/8-8/8, as originally filed,
 sheets/fig _____, filed with the demand,
 sheets/fig _____, filed with the letter of _____,
 sheets/fig _____, filed with the letter of _____.

2. The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages _____
- ☐ the claims, Nos. _____
- ☐ the drawings, sheets/fig _____

3. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).

4. Additional observations, if necessary:

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/FR 00/01620

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement**1. Statement**

Novelty (N)	Claims	1-20	YES
	Claims		NO
Inventive step (IS)	Claims	1-20	YES
	Claims		NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-20	YES
	Claims		NO

2. Citations and explanations**1. Preamble**

The subject matter of the present invention relates to the NS1 protein of a flavivirus, in particular the dengue virus, as well as said protein in an expressed form.

2. V.2

2.1 The subject matter of Claims 1-16 and 19-20 relates to a method for purifying said protein in hexameric form, as well as the use thereof. Said method, as well as the use (of said hexamer) according to the above-mentioned claims do not appear to have been described in the documents cited in the international search report. The closest prior art would appear to correspond to the disclosure of **D1** (publication by Crooks et al. (1994), cf. D1, page 3459, left-hand column); said document only appears to indicate the presence of NS1 in the form of a pentamer or a hexamer. It should be noted that D1 is cited in the application.

2.2 With regard to the expression of said NS1

protein of the dengue virus and to the immunogenic composition according to Claims 17 and 18: the subject matter of said claims appears to be novel and inventive over **D7** (publication by Flamand et al.), which describes the expression of the NS1 protein of a flavivirus other than the dengue virus and does not suggest the use of the expressed protein in an immunogenic composition.

PCT

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

(article 18 et règles 43 et 44 du PCT)

Référence du dossier du déposant ou du mandataire BL0jpp226/78	POUR SUITE voir la notification de transmission du rapport de recherche internationale (formulaire PCT/ISA/220) et, le cas échéant, le point 5 ci-après A DONNER	
Demande internationale n° PCT/FR 00/ 01620	Date du dépôt international (jour/mois/année) 09/06/2000	(Date de priorité (la plus ancienne) (jour/mois/année) 09/06/1999
Déposant INSTITUT PASTEUR		

Le présent rapport de recherche internationale, établi par l'administration chargée de la recherche internationale, est transmis au déposant conformément à l'article 18. Une copie en est transmise au Bureau international.

Ce rapport de recherche internationale comprend 4 feuilles.

☒ Il est aussi accompagné d'une copie de chaque document relatif à l'état de la technique qui y est cité.

1. Base du rapport

a. En ce qui concerne la **langue**, la recherche internationale a été effectuée sur la base de la demande internationale dans la langue dans laquelle elle a été déposée, sauf indication contraire donnée sous le même point.

☐ la recherche internationale a été effectuée sur la base d'une traduction de la demande internationale remise à l'administration.

b. En ce qui concerne les **séquences de nucléotides ou d'acides aminés** divulguées dans la demande internationale (le cas échéant), la recherche internationale a été effectuée sur la base du listage des séquences :

☒ contenu dans la demande internationale, sous forme écrite.

☒ déposée avec la demande internationale, sous forme déchiffrable par ordinateur.

☐ remis ultérieurement à l'administration, sous forme écrite.

☐ remis ultérieurement à l'administration, sous forme déchiffrable par ordinateur.

☐ La déclaration, selon laquelle le listage des séquences présenté par écrit et fourni ultérieurement ne vas pas au-delà de la divulgation faite dans la demande telle que déposée, a été fournie.

☐ La déclaration, selon laquelle les informations enregistrées sous forme déchiffrable par ordinateur sont identiques à celles du listage des séquences présenté par écrit, a été fournie.

2. ☐ Il a été estimé que certaines revendications ne pouvaient pas faire l'objet d'une recherche (voir le cadre I).

3. ☐ Il y a absence d'unité de l'invention (voir le cadre II).

4. En ce qui concerne le **titre**,

☐ le texte est approuvé tel qu'il a été remis par le déposant.

☒ Le texte a été établi par l'administration et a la teneur suivante:

DETECTION PRECOCE DES FLAVIVIRUS EN UTILISANT LA GLYCOPROTEINE NS1

5. En ce qui concerne l'**abrégé**,

☒ le texte est approuvé tel qu'il a été remis par le déposant

☐ le texte (reproduit dans le cadre III) a été établi par l'administration conformément à la règle 38.2b). Le déposant peut présenter des observations à l'administration dans un délai d'un mois à compter de la date d'expédition du présent rapport de recherche internationale.

6. La figure **des dessins** à publier avec l'abrégé est la Figure n°

☐ suggérée par le déposant.

☒ parce que le déposant n'a pas suggéré de figure.

☐ parce que cette figure caractérise mieux l'invention.

1

☐ Aucune des figures n'est à publier.

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE		
CIB 7	G01N33/569	C07K14/18 A61K39/12 A61K48/00 A61K39/395
Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB		
B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE		
Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement) CIB 7 G01N C07K A61K		
Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche		
Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés) WPI Data, EPO-Internal, MEDLINE		
C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie °	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	CROOKS AJ, LEE JM, EASTERBROOK LM, TIMOFEEV AV, STEPHENSON JR: "The NS1 protein of tick-borne encephalitis virus forms multimeric species upon secretion from the host cell" JOURNAL OF GENERAL VIROLOGY, vol. 75, no. 12, décembre 1994 (1994-12), pages 3453-3460, XP002132937 cité dans la demande page 3459, colonne 1, alinéa 3 ----- -/--	11-16, 19,20
<input checked="" type="checkbox"/> Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents <input checked="" type="checkbox"/> Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe		
° Catégories spéciales de documents cités:		
A document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent *E* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date *L* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée) *O* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens *P* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée *T* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention *X* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément *Y* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier *Z* document qui fait partie de la même famille de brevets		
Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée 15 novembre 2000		Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale 24/11/2000
Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Fonctionnaire autorisé Hart-Davis, J

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	A FALCONAR ET AL: "Precise location of sequential dengue virus subcomplex and complex B cell epitopes on the nonstructural-1 glycoprotein" ARCHIVES OF VIROLOGY, US, NEW YORK, NY, vol. 137, no. 3/04, 1994, pages 315-326-326, XP002101238 ISSN: 0304-8608 cité dans la demande le document en entier ---	12-16
X	FALCONAR AK, YOUNG PR: "Production of dimer-specific and dengue virus group cross-reactive mouse monoclonal antibodies to the dengue 2 virus non-structural glycoprotein NS1" JOURNAL OF GENERAL VIROLOGY, vol. 72, no. 4, avril 1991 (1991-04), pages 961-965, XP000890192 le document en entier ---	16
A	WO 93 22440 A (TAN BOON HUAN ;YAP EU HIAN (SG); CHAN YOW CHEONG (SG); FU JIANLIN) 11 novembre 1993 (1993-11-11) page 5, ligne 14 -page 6, ligne 2 exemples 6-9 revendications 9-11,16,17 ---	1-10,16
A	EP 0 402 116 A (IMMUNO AG) 12 décembre 1990 (1990-12-12) revendications 1-6 ---	11-20
A	FALCONAR AK, YOUNG PR: "Immunoaffinity purification of native dimer forms of the flavivirus non-structural glycoprotein, NS1" JOURNAL OF VIROLOGICAL METHODS, vol. 30, no. 3, décembre 1990 (1990-12), pages 323-332, XP000879370 cité dans la demande le document en entier ---	11-16, 19,20
A	JACOBS SC, STEPHENSON JR, WILKINSON GW: "High-level expression of the tick-borne encephalitis virus NS1 protein by using an adenovirus-based vector: protection elicited in a murine model" JOURNAL OF VIROLOGY, vol. 66, no. 4, avril 1992 (1992-04), pages 2086-2095, XP000884360 cité dans la demande le document en entier ---	11-16, 18-20
	---	1

-/--

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'Indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	<p>FLAMAND M, CHEVALIER M, HENCHAL E, GIRARD M, DEUBEL V: "Purification and renaturation of Japanese encephalitis virus nonstructural glycoprotein NS1 overproduced by insect cells" PROTEIN EXPRESSION AND PURIFICATION, vol. 6, no. 4, août 1995 (1995-08), pages 519-527, XP000879369 le document en entier ----</p>	11,16, 19,20
A	<p>HALL R A ET AL: "Immunoaffinity purification of the NS1 protein of Murray Valley encephalitis virus: selection of the appropriate ligand and optimal conditions for elution." JOURNAL OF VIROLOGICAL METHODS, (1991 APR) 32 (1) 11-20., XP000890099 le document en entier -----</p>	11,16

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 00/01620

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9322440 A	11-11-1993	AT 161048 T	15-12-1997
		AU 679179 B	26-06-1997
		AU 4257593 A	29-11-1993
		CA 2134666 A	11-11-1993
		DE 69315689 D	22-01-1998
		DE 69315689 T	02-04-1998
		EP 0638122 A	15-02-1995
		SG 47384 A	17-04-1998
		US 6017535 A	25-01-2000
EP 0402116 A	12-12-1990	AT 143373 T	15-10-1996
		CA 2018332 A	06-12-1990
		CS 9002806 A	12-11-1991
		DD 297997 A	30-01-1992
		DE 69028658 D	31-10-1996
		DE 69028658 T	06-03-1997
		HU 54306 A	28-02-1991
		JP 3151878 A	28-06-1991
		NO 902491 A	07-12-1990
		SK 277781 B	05-01-1995

RAPPORT D'EXAMEN PRELIMINAIRE INTERNATIONAL

(article 36 et règle 70 du PCT)



Référence du dossier du déposant ou du mandataire BLOjpp226/78	POUR SUITE A DONNER voir la notification de transmission du rapport d'examen préliminaire international (formulaire PCT/IPEA/416)	
Demande internationale n° PCT/FR00/01620	Date du dépôt international (jour/mois/année) 09/06/2000	Date de priorité (jour/mois/année) 09/06/1999
Classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois classification nationale et CIB G01N33/569		
Déposant INSTITUT PASTEUR		

1. Le présent rapport d'examen préliminaire international, établi par l'administration chargée de l'examen préliminaire international, est transmis au déposant conformément à l'article 36.
2. Ce RAPPORT comprend 4 feuilles, y compris la présente feuille de couverture.
 - ☐ Il est accompagné d'ANNEXES, c'est-à-dire de feuilles de la description, des revendications ou des dessins qui ont été modifiées et qui servent de base au présent rapport ou de feuilles contenant des rectifications faites auprès de l'administration chargée de l'examen préliminaire international (voir la règle 70.16 et l'instruction 607 des Instructions administratives du PCT).

Ces annexes comprennent feuilles.

3. Le présent rapport contient des indications relatives aux points suivants:

- I ☒ Base du rapport
- II ☐ Priorité
- III ☐ Absence de formulation d'opinion quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle
- IV ☐ Absence d'unité de l'invention
- V ☒ Déclaration motivée selon l'article 35(2) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration
- VI ☐ Certains documents cités
- VII ☐ Irrégularités dans la demande internationale
- VIII ☐ Observations relatives à la demande internationale

Date de présentation de la demande d'examen préliminaire internationale 29/12/2000	Date d'achèvement du présent rapport 28.06.2001
Nom et adresse postale de l'administration chargée de l'examen préliminaire international:  Office européen des brevets D-80298 Munich Tél. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Fonctionnaire autorisé Cuendet, P N° de téléphone +49 89 2399 8690 

RAPPORT D'EXAMEN PRÉLIMINAIRE INTERNATIONAL

Demande internationale n° PCT/FR00/01620

I. Base du rapport

1. En ce qui concerne les **éléments** de la demande internationale (*les feuilles de remplacement qui ont été remises à l'office récepteur en réponse à une invitation faite conformément à l'article 14 sont considérées dans le présent rapport comme "initialement déposées" et ne sont pas jointes en annexe au rapport puisqu'elles ne contiennent pas de modifications (règles 70.16 et 70.17)*):

Description, pages:

1-27 version initiale

Revendications, N°:

1-20 version initiale

Dessins, feuilles:

1/8-8/8 version initiale

Partie de la demande réservée au listage des séquences, pages:

1-3, déposées sous couvert d'une lettre du 09.06.00

2. En ce qui concerne la **langue**, tous les éléments indiqués ci-dessus étaient à la disposition de l'administration ou lui ont été remis dans la langue dans laquelle la demande internationale a été déposée, sauf indication contraire donnée sous ce point.

Ces éléments étaient à la disposition de l'administration ou lui ont été remis dans la langue suivante: , qui est :

- ☐ la langue d'une traduction remise aux fins de la recherche internationale (selon la règle 23.1(b)).
- ☐ la langue de publication de la demande internationale (selon la règle 48.3(b)).
- ☐ la langue de la traduction remise aux fins de l'examen préliminaire internationale (selon la règle 55.2 ou 55.3).

3. En ce qui concerne les **séquences de nucléotides ou d'acide aminés** divulguées dans la demande internationale (le cas échéant), l'examen préliminaire internationale a été effectué sur la base du listage des séquences :

- ☒ contenu dans la demande internationale, sous forme écrite.
- ☒ déposé avec la demande internationale, sous forme déchiffrable par ordinateur.
- ☐ remis ultérieurement à l'administration, sous forme écrite.
- ☐ remis ultérieurement à l'administration, sous forme déchiffrable par ordinateur.
- ☐ La déclaration, selon laquelle le listage des séquences par écrit et fourni ultérieurement ne va pas au-delà de la divulgation faite dans la demande telle que déposée, a été fournie.
- ☐ La déclaration, selon laquelle les informations enregistrées sous déchiffrable par ordinateur sont identiques à celles du listage des séquences Présenté par écrit, a été fournie.

**RAPPORT D'EXAMEN
PRÉLIMINAIRE INTERNATIONAL**

Demande internationale n° PCT/FR00/01620

4. Les modifications ont entraîné l'annulation :

- ☐ de la description, pages :
- ☐ des revendications, n°s :
- ☐ des dessins, feuilles :

5. ☐ Le présent rapport a été formulé abstraction faite (de certaines) des modifications, qui ont été considérées comme allant au-delà de l'exposé de l'invention tel qu'il a été déposé, comme il est indiqué ci-après (règle 70.2(c)) :

(Toute feuille de remplacement comportant des modifications de cette nature doit être indiquée au point 1 et annexée au présent rapport)

6. Observations complémentaires, le cas échéant :

V. Déclaration motivée selon l'article 35(2) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration

1. Déclaration

Nouveauté	Oui : Revendications 1-20
	Non : Revendications
Activité inventive	Oui : Revendications 1-20
	Non : Revendications
Possibilité d'application industrielle	Oui : Revendications 1-20
	Non : Revendications

2. Citations et explications
voir feuille séparée

1). Préambule

L'objet de la présente invention concerne la protéine NS1 d'un flavivirus/du virus de la dengue notamment ainsi que cette protéine sous forme exprimée.

2). Point V.2.

2.1. L'objet des revendications 1-16 et 19-20 concerne un procédé de purification de cette protéine sous forme hexamérique ainsi que l'utilisation de cette protéine. Ce procédé ainsi que l'utilisation (de cet hexamère) selon les revendications susmentionnées ne semblent pas avoir été décrits dans les documents qui sont indiqués dans le rapport de recherche. L'art antérieur le plus proche semblerait correspondre à ce qui est indiqué dans **D1**: publication de Crooks et al. (1994), cf. D1, p.3459, col. de gauche; ce document ne semblerait indiquer que la présence (de NS1) sous forme d'un pentamère ou d'un hexamère. Notons que D1 est cité dans la demande.

2.2. Expression de cette protéine NS1 du virus de la dengue/composition immunogène selon les revendications 17 et 18: l'objet de ces revendications sembleraient être nouveau et inventif; également au vu du document **D7**: publication de Flamand et al. qui décrit l'expression de la protéine NS1 d'un flavivirus différent du virus de la dengue; une utilisation de la protéine exprimée dans une composition immunogène n'est pas suggéré dans D7.

TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS

PCT

NOTIFICATION D'ELECTION

(règle 61.2 du PCT)

Expéditeur: le BUREAU INTERNATIONAL

Destinataire:

Commissioner
 US Department of Commerce
 United States Patent and Trademark
 Office, PCT
 2011 South Clark Place Room
 CP2/5C24
 Arlington, VA 22202
 ETATS-UNIS D'AMERIQUE

en sa qualité d'office élu

Date d'expédition (jour/mois/année) 20 mars 2001 (20.03.01)	
Demande internationale no PCT/FR00/01620	Référence du dossier du déposant ou du mandataire BLOjpp226/78
Date du dépôt international (jour/mois/année) 09 juin 2000 (09.06.00)	Date de priorité (jour/mois/année) 09 juin 1999 (09.06.99)
Déposant FLAMAND, Marie etc	

1. L'office désigné est avisé de son élection qui a été faite:



dans la demande d'examen préliminaire international présentée à l'administration chargée de l'examen préliminaire international le:

29 décembre 2000 (29.12.00)



dans une déclaration visant une élection ultérieure déposée auprès du Bureau international le:

2. L'élection



a été faite



n'a pas été faite

avant l'expiration d'un délai de 19 mois à compter de la date de priorité ou, lorsque la règle 32 s'applique, dans le délai visé à la règle 32.2b).

Bureau international de l'OMPI 34, chemin des Colombettes 1211 Genève 20, Suisse no de télécopieur: (41-22) 740.14.35	Fonctionnaire autorisé Kiwa Mpay no de téléphone: (41-22) 338.83.38
---	---